Orthopädische Universitätsklinik Balgrist, Zürich
Direktion: Prof. Dr. med. A. Schreiber

Arbeit unter Leitung von Dr. med. A. Merki,
Orthopädische Klinik, Kantonsspital Aarau

Low dose-Heparin s.c. versus Heparin-Dihydergot s.c.
Vergleichende Thromboembolie-Studie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Rudolf Herzig
von Wynau BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. A. Schreiber

Zürich 1981

Low dose-Heparin s.c. versus Heparin-Dihydergot s.c.
Vergleichende Thromboembolie-Studie

R. Herzig

Für das Zustandekommen dieser Arbeit bin ich besonders Herrn Dr. med. A. Merki zu Dank verpflichtet. Er ist mir als Initiator dieser Studie jederzeit hilfreich zur Seite gestanden.

Vor allem sei auch der Firma Sandoz Produkte (Schweiz) AG, Basel, gedankt, die uns während der ganzen Studiendauer ihr Medikament Heparin-Dihydergot und die entsprechenden Randomisierungscouverts zur Verfügung gestellt hat. Ausserdem hat sie auch den Druck dieser Arbeit übernommen.

Ein weiteres Dankeswort sei auch den Schwestern unserer Orthopädischen Klinik für ihre Mehrarbeit während der Studie gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

In unserem orthopädischen Krankengut haben wir viele Patienten mit Wahleingriffen im Hüftbereich (vor allem Implantation von Totalprothesen (TP)). Nach übereinstimmenden Literaturangaben erleidet jeder zweite Patient, ohne medikamentöse Thromboseprophylaxe, nach einem hüftchirurgischen Eingriff eine tiefe Beinvenenthrombose (9). Die Häufigkeit von nichttödlichen Lungenembolien liegt zwischen 10 und 15%, die Mortalität beträgt 2-3%. Stammatakis (31) zeigte mittels intraoperativer Phlebografie, dass durch die Manipulationen bei der TP-Operation die Femoralvene auf Höhe des Trochanter minor fast ganz verschlossen wird. Durch postoperative phlebografische Untersuchungen fand er bei 84% eine Thrombose der Femoralvene in dieser Höhe. Im letzten Dezennium ist diese Patientengruppe deshalb zum Modell geworden, an welchem neue Prophylaxemethoden getestet wurden.

In den letzten Jahren sind nun einige Arbeiten erschienen, die eine Ueberlegenheit von Heparin-Dihydergot gegenüber anderen Massnahmen zur Verhinderung thromboembolischer Komplikationen gezeigt haben (siehe Literaturanhang V). An unserer orthopädischen Klinik wird die Prophylaxe mit Low dose-Heparin routinemässig seit 6 Jahren durchgeführt. Da wir ständig auf der Suche nach einer noch besseren Thromboembolie-Prophylaxe sind, haben wir uns deshalb entschlossen, bei unserem Patientengut eine klinische Vergleichsstudie durchzuführen. Das Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit einer Heparin-Prophylaxe mit derjenigen einer Heparin-Dihydergot-Prophylaxe bei den Patienten der orthopädischen Klinik des Kantonsspitals Aarau. Gleichzeitig sollten auch die Nebenwirkungen beider Prophylaxeformen geprüft werden. Ein Vergleich der Resultate mit denjenigen einer Kontrollgruppe, die keine Prophylaxe erhielt, ist aufgrund unserer Literaturstudien über die Thromboembolie-Prophylaxeformen heute nicht mehr vertretbar. Es ist allerdings von Seiten der Statistik gesehen nicht möglich, mit relativ kleinen Patientengruppen wie sie an einem einzelnen Spital zustande kommen Schlüsse zu ziehen bezüglich der Häufigkeit von lebensgefährlichen Lungenembolien (LE) im Vergleich zweier Methoden.

II. METHODIK

Es handelt sich hier um eine offene klinische, prospektive und randomisierte Vergleichsstudie, um Unterschiede in der Wirksamkeit und Toleranz einer Heparin-Prophylaxe mit derjenigen einer Prophylaxe mit Heparin-Dihydergot festzustellen.

1. Patientengut

Einbezogen wurden alle Patienten der orthopädischen Klinik des Kantonsspitals Aarau, die zwischen 20 und 80 Jahre alt waren (entsprechend der Indikation für Sintrom) und deren postoperative Liegedauer mindestens 5 Tage betrug.

Ausschlusskriterien: Alle Patienten, welche bereits mit Kumarinderivaten oder Heparin antikoaguliert waren. Patienten mit hämorrhagischen Diathesen.

2. Medikamente

Gruppe I: Heparin (Liquemin subcutan), Ampullen zu 0,25 ml entsprechend 5'000 USP-Einheiten Na-Heparin (Die biologische Aktivität wird entsprechend der Methode der amerikanischen Pharmakopoe (USP) bestimmt. Es gilt ungefähr: 4'000 USP = 5'000 I.E.)

Gruppe II: Heparin-Dihydergot, Trockenampullen enthaltend 0,1 g Trockensubstanz entsprechend 5'000 I.E. Na-Heparin und 0,5 mg Dihydroergotamin. Diese Trockenampullen werden in mitgelieferten Lösungsmittelampullen mit 1 ml Lösungsmittel aufgelöst.

Anmerkung: Das Heparin-Dihydergot, das in den Handel gelangt, enthält in den Ampullenflaschen mit dem Lösungsmittel nur noch 0,7 ml Lösungsmittel, sowie zusätzlich 7 mg Lidocain-Hydrochlorid (siehe Begründung unter Nebenwirkungen).

Wirkungsmechanismus kleiner subkutaner Heparindosen

Heparin, zusammen mit einem Plasmacofaktor (AT III, Antithrombin III, Heparin Cofaktor, Faktor Xa Inhibitor), kann nicht nur Thrombin, sondern auch andere, aktivierte Gerinnungsfaktoren hemmen. Faktor Xa zum Beispiel ist gegenüber Heparin plus Cofaktor empfindlicher als das Thrombin. In der Gerinnungskaskade wird nun Faktor Xa vor dem Thrombin gebildet. Das bedeutet, dass man weniger Xa Molekel als Thrombinmolekel inaktivieren muss, um dieselbe Hemmung in der Blutgerinnung zu erreichen. Somit kann also mit kleinen Heparindosen eine wirksame Hemmung der Gerinnung erreicht werden. Es hat sich gezeigt, dass die Wirkung kleiner subkutan verabreichter Heparin-Dosen grösser ist, wenn die Thromboembolie-Prophylaxe schon vor der Operation eingeleitet wird (12, 15, 17, 24, 35).

Wirkungsmechanismus von Dihydergot

Dihydergot gehört zur Gruppe der Mutterkornalkaloide. Es entsteht aus Ergotamin durch Hydrierung. In seinen Wirkungen ist es zum Teil dem Dihydroergotoxin ähnlich, unterscheidet sich aber besonders bezüglich seiner Wirkung auf die Muskulatur der Venen. Dihydergot ist ein α-Blocker mit sympatikomimetischer Eigenwirkung und tonisiert den venösen Teil des Kreislaufes sehr deutlich ("chemischer g-Anzug"). Es wirkt sowohl zentral als auch peripher: 1. zentral sympathikolytisch, d.h. es dämpft das Vasomotorenzentrum. 2. peripher dominiert die sympathikomimetische "intrinsic activity" vor der α-blockierenden Wirkung. Es wirkt weitgehend selektiv auf die Venen, während die Wirkung auf die Widerstandsgefässe und auf die Kapillarfiltration unbedeutend ist. Dihydergot hat also praktisch keinen Einfluss auf den peripheren Widerstand. Zusätzlich wird vermutet, dass die durch Dihydergot gesteigerte Synthese einer prostaglandinähnlichen Substanz zum selektiven venokonstriktorischen Effekt beitragen könnte.

Die für die Thromboseprophylaxe gewählte Dosierung von Dihydergot basiert auf den Untersuchungen von Lange und Echt: nach i.v. Gabe von 0,5 mg Dihydergot ergab sich ein starker, über Stunden (Versuch dauerte 3 Std.) anhaltender venokonstriktiver Effekt mit langdauernder Erhöhung des zentralen Venendruckes. Eine Verdoppelung der Dosis auf 1 mg i.v. erbrachte keine wesentlichen Veränderungen.

Eine andere Arbeit von Kakkar beschreibt die Wirkung von Dihydergot auf die Durchblutung der Wadenmuskulatur: 2 Std. nach der subkutanen Verabreichung von 0,5 mg Dihydergot bestand eine signifikante Erhöhung der mittleren Muskeldurchblutung, aber am Ende der 5. Std. lag kein derartiger Unterschied mehr vor. Daraus lässt sich schliessen, dass eine Einzelinjektion von 0,5 mg Dihydergot s.c. imstande ist, die Durchblutung der Wadenmuskulatur zu steigern, und dass diese Wirkung bis zu 5 Std. anhalten kann (12, 18, 20, 23, 25, 28, 37).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bezüglich Wirkungsdauer von Dihydergot noch sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur zu finden sind.

3. Diagnostik von tiefen Venenthrombosen (TVT), Lungenembolien (LE) und weiteren positiven und negativen Nebenwirkungen

Die tiefen Venenthrombosen wurden bei uns nur mit klinischen Methoden zu erfassen versucht (siehe einschlägige Lehrbücher). Nach Literaturangaben werden damit nur ca. 50% der tatsächlichen Venenthrombosen erfasst. Wir sind uns dabei auch im klaren, dass wir bis zu ungefähr 30% falsch positive als auch falsch negative Resultate haben könnten (36). Es geht uns jedoch nur darum, Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen und nicht um absolute Zahlen, die mit anderen Studien verglichen werden können. Da die Studie nur von einer Person durchgeführt wurde, darf man annehmen, dass in beiden Gruppen die gleiche Fehlerquote auftritt.

Im übrigen ist zu erwähnen, dass auch die Ultraschalltechnik und die Impedanzplethysmografie nicht sehr zuverlässig sind. Auch der Radiofibrinogentest ist mit Fehlern behaftet (vor allem bei der Erfassung von Venenthrombosen im Hüftbereich). Zur Feststellung der tiefen Venenthrombosen gilt die Phlebografie in geübten Händen zur Zeit als die sicherste diagnostische Methode. Sie kann jedoch wegen ihrer aggressiven und invasiven Technik naturgemäss für Fragestellungen der Thromboseprophylaxe bei postoperativen Risikopatienten in einer systematischen Untersuchung nicht eingesetzt werden (9, 21).

Bei Verdacht auf eine Lungenembolie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: EKG, Thorax, Perfusionsszintigrafie. Eine Beurteilung aller Befunde, zusammen mit der Klinik, führte in der Regel zur Diagnose.

Zur Erfassung von Thrombosen und Embolien, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten, wurde den Patienten ein Nachkontrollblatt mit nach Hause gegeben, das sie ca. 4 Wochen (willkürliche Festlegung) nach der Operation zurückzuschicken hatten. Falls nach einem weiteren Brief unsererseits keine Antwort kam, wurde dem Patienten telefoniert.

Die weiteren "positiven" und "negativen" Nebenwirkungen der Prophylaxe wurden in den Protokollblättern der Patienten festgehalten.

4. Ablauf der Studie

Unsere Studie wurde vom 17. Juli 1978 bis 31. August 1979 durchgeführt. Von Mitte Mai bis Mitte Juli 1979 gab es einen organisatorisch bedingten Unterbruch.

In diesem Zeitraum ergab sich ein Patientenkollektiv von 264 Patienten. Die ursprüngliche Anzahl der Patienten betrug 320. Davon sind jedoch 56 Patienten (17,5% aller Beteiligten) ausgefallen. Als Ursache fanden sich verschiedene Gründe: Fehlerhaftes Ausfüllen der Studienprotokolle; Unsicherheit, ob der Patient die Prophylaxe überhaupt richtig und vollständig erhalten hatte oder nicht; Nachkontrollblätter, die zurückgeschickt wurden mit einem Vermerk von der Post, dass der Patient ohne Adressangabe abgereist sei. Später stellte sich in den meisten Fällen heraus, dass die Patienten zu jener Zeit bei ihren Verwandten weilten.

In der Heparin-Gruppe wie auch in der Heparin-Dihydergot-Gruppe konnten je 132 Teilnehmer gezählt werden (siehe Tabelle 1).
Heparin-Gruppe: 73 Männer (55,3%), 59 Frauen (44,7%)
Heparin-DHE-Gruppe: 72 Männer (54,5%), 60 Frauen (45,5%)

Die beiden Gruppen sind also ziemlich ausgeglichen, wobei in jeder Gruppe die Männer etwas überwiegen. Aufgrund des unterschiedlichen Thromboserisikos wurden die Patienten in drei Altersklassen eingeteilt:

1) - 40 Jahre
2) 41 - 60 Jahre
3) Aelter als 61 Jahre

J. Hirsh (14) bezeichnet das Thromboserisiko bei unter 40-jährigen als 1, bei 40-60-jährigen als 3,5 und bei über 60-jährigen als 10. Bei dieser Unterteilung zeigt sich bei uns, dass die weitaus grösste Altersgruppe die Altersgruppe 3 ausmacht. Bei der Heparin-Gruppe sind dies 75 Teilnehmer (56,8%), bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe sind dies 71 Teilnehmer (53,8%).

Eine weitere Unterteilung nach Art und Häufigkeit der Operationen zeigt, dass die Hüftoperationen an erster Stelle stehen. In der Heparin-Gruppe sind es 87 Patienten (65,9%). In der Heparin-Dihydergot-Gruppe sind es 97 Patienten (73,5%). Bei diesen Hüftoperationen handelt es sich praktisch ausschliesslich um Implantationen von Total-Endoprothesen.

Wenn man nun die Indikationsstellung für eine solche TP-Operation beachtet, so erkennt man den Grund, warum in unserem Krankengut die Altersgruppe 3 überwiegt.

Patienten mit Operationen der oberen Extremitäten wurden aus unserer Studie ausgeschlossen, weil wir ja nur solche in unsere Studie nahmen, deren postoperative Liegedauer mindestens 5 Tage betrug.

Jeder Patient trat 1 Tag vor der vorgesehenen Operation ins Spital ein. Dabei fand eine gründliche körperliche Untersuchung statt. Patienten mit zu hohem Operationsrisiko wurden von der Operation ausgeschlossen (Entscheid: Internist, Anästhesist) und erst nach erneuter, gründlicher medizinischer Abklärung und eventuell präoperativer Behandlungsphase wieder ins Operationsprogramm und damit in die Studie aufgenommen.

Tabelle 1

n = 264 / 320	Heparin-Gruppe: n = 132 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n = 132 (100%)		
Geschlecht	♂ 73 (55,3%)	♀ 59 (44,7%)	⚥	♂ 72 (54,5%)	♀ 60 (45,5%)	⚥
Altersgruppen						
1 = - 40 Jahre	16 (12,1%)	11 (8,3%)	27 (20,5%)	12 (9,1%)	14 (10,6%)	26 (19,7%)
2 = 41 - 60 Jahre	19 (14,4%)	11 (8,3%)	30 (22,7%)	20 (15,2%)	15 (11,4%)	35 (26,5%)
3 = ≥61 Jahre	38 (28,8%)	37 (28%)	75 (56,8%)	40 (30,3%)	31 (23,5%)	71 (53,8%)
Operationen						
. Hüfte	52 (39,4%)	35 (26,5%)	87 (65,9%)	59 (44,7%)	38 (28,8%)	97 (73,5%)
. Knie	6 (4,5%)	5 (3,8%)	11 (8,3%)	9 (6,8%)	5 (3,8%)	14 (10,6%)
. Fuss	8 (6,1%)	14 (10,6%)	22 (16,7%)	3 (2,3%)	13 (9,8%)	16 (12,1%)
. Unterschenkel	2 (1,5%)	5 (3,8%)	7 (5,3%)	1 (0,8%)	4 (3,0%)	5 (3,8%)
. Oberschenkel	2 (1,5%)		2 (1,5%)			0
. Rücken	3 (2,3%)		3 (2,3%)			0

Ursprüngliche Anzahl Studienteilnehmer: 320

Ausgewertet werden konnten: 264 (82,5%)

Ausfall 56 (17,5%)

Jeder Patient erhielt in der Folge eine fortlaufende Nummer zugeteilt. In einem verschlossenen Couvert mit der aufgedruckten Patientennummer befand sich der Zuteilungsentscheid zur Heparin- bzw. Heparin-Dihydergot-Gruppe.

Eine Doppelblindstudie war leider vom Material her nicht möglich (Heparin-Dihydergot besteht aus 2 Ampullen). Am Operationstag erhielt der Patient die erste Dosis 2 Std. präoperativ (Injektionstechnik: subkutan unter Verwendung einer 0,4 x 13 mm messenden Nadel senkrecht in eine Hautfalte der Bauchdecke). Abends um 19 Uhr erhielt er die zweite Dosis. Während den folgenden Tagen wurde morgens und abends je eine Dosis subkutan gespritzt (2 x 5'000 USP Heparin bzw. 2 x 5'000 I.E. Heparin + 2 x 0,5 mg DHE). Insgesamt wurde diese Thromboembolie-Prophylaxe bis und mit 8. postoperativen Tag durchgeführt. Jede Spritze wurde nach Erhalt durch die Unterschrift der Schwester auf einem Patientenblatt quittiert. Ab 6. Tag wurde dann die Antikoagulation mit Sintrom (Acenocumarol) eingeleitet. Am 8. postoperativen Tag war üblicherweise die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) im therapeutischen Bereich. Diese Antikoagulation wurde bis zur vollen Mobilisierung weitergeführt (im allgemeinen bis zum Spitalaustritt).

Ausnahmen: Patienten mit Hallux-Operationen, die schon am 6. Tag mobilisiert wurden, und bei denen demzufolge die Thromboembolie-Prophylaxe nur bis zum 6. postoperativen Tag dauerte. Bei diesen Patienten wurde auch von einer Antikoagulation mit Sintrom abgesehen. Des weiteren wurde die Antikoagulation mit Sintrom bei vereinzelten Patienten mit Gipsverbänden auch noch nach dem Spitalaustritt weitergeführt, wenn mehrere Risikofaktoren für ein thromboembolisches Geschehen bestanden und eine gute Mobilisierung des Patienten nicht erwartet werden durfte.

Wir haben also in unserem Patientengut eigentlich eine kombinierte Thromboembolie-Prophylaxe, und zwar einerseits mit Heparin s.c. plus Sintrom und andererseits mit Heparin-Dihydergot plus Sintrom. Unterstützt werden diese gestaffelten Massnahmen noch durch eine intensive Physiotherapie. Diese wurde natürlich in beiden Gruppen in gleicher Weise angewandt.

Anhand einer TP-Operation möchten wir kurz erläutern, wie die Physiotherapie eingesetzt wird.

Im Anschluss an die TP-Operation wird dem Patienten ein Unterschenkel-Rotationsgips zur Verhinderung unerwünschter Bewegungen anmodelliert.

. Vom 1.-4. postop. Tag	Stoffwechselgymnastik, isometrische Uebungen.
. Am 3. postop. Tag	wird das operierte Bein aus dem inzwischen zur Schale geschnittenen Gips genommen und mobilisiert, d.h. es wird dem Patienten gezeigt, wie er mit Hilfe eines Tuches, das um den Oberschenkel gelegt wird, sein Bein selber bewegen kann.
. Ab 4. Tag	aktiv-assistiv: Flexion-Extension, Abduktion-Innenrotation. Verboten sind Adduktion-Aussenrotation
. Ab 9. Tag	Beginnen mit Aufstehen, d.h. zunächst Sitzen am Bettrand mit eingebundenen Beinen
. 10. Tag	Lehnstuhl
. 11. Tag	Eulenburg
. 12. Tag	Böckli
. 13. Tag	Gangschule mit Stöcken: Fuss abrollen, Teilbelastung
. 14. - 16. Tag	Treppensteigen
. Ab 17. Tag	Muskulatur des operierten Beines in der Kette üben.

In der Regel wird der Patient am 18. postoperativen Tag entlassen. An diesem Tag wird auch die Antikoagulation gestoppt. Anschliessend findet meistens noch (wenn keine Kontraindikationen) ca. 1 Monat nach Spitalaustritt eine 3-wöchige Kur in einer Rheumaklinik statt.

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Hauptwirkungen

J. Hirsh (14) gibt in seiner Arbeit an, dass das Thromboembolie-Risiko mit steigendem Alter und mit steigender Anzahl von Risikofaktoren zunimmt (stimmt auch mit anderen Literaturangaben überein).

Als Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen wird im allgemeinen folgendes angegeben:

. alle operativen Eingriffe
. Verletzungen (vor allem Schenkelhalsfrakturen)
. Maligne Erkrankungen
. Immobilisation
. Herzinsuffizienz
. Venenthrombosen in der Anamnese
. Myokardinfarkt
. Lähmung der unteren Extremitäten
. Varicosis
. Adipositas
. Orale Kontrazeptiva
. Schwangerschaft
. Sepsis (vor allem gramnegative)
. Polycytämie

. Sichelzellanämie
. Homocystinurie
. Diabetes mellitus
. Antithrombin III-Mangel

Zunächst wurden die Thrombosen und Embolien nach dem Zeitpunkt des Auftretens geprüft (s. Fallvorstellung). Wegen den zu geringen Zahlen möchten wir hierzu keine Schlussfolgerungen ziehen. Möglicherweise spielt jedoch das Wetter für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse eine Rolle. Auffallend ist jedenfalls, dass im Februar 1979 keine Thrombose oder Embolie auftrat, ebenfalls auch nicht Mitte April bis Ende Mai.

Auf den folgenden Seiten folgt nun eine kurze Fallbeschreibung der Thrombosen und Lungenembolien in beiden Gruppen. Aufgrund der erhaltenen Zahlen kann gesagt werden, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Heparin-Gruppe und der Heparin-Dihydergot-Gruppe bestehen. In der Heparin-Dihydergot-Gruppe sind 2 Todesfälle zu verzeichnen (s. Tabelle 2).

1A Thrombosen (klinisch diagnostiziert)

In der Heparin-Gruppe gab es 9 TVT (6,8%), wovon der Anteil der Frauen überwog (6 Frauen und nur 3 Männer). In der Heparin-Dihydergot-Gruppe traten 10 Fälle von TVT auf (7,6%). Auch hier wiederum mehr Frauen als Männer (6 Frauen und 4 Männer).

Auffallend ist noch folgendes: von den 19 TVT traten 12 (63,2%) auf der operierten Seite auf. 4 (21%) traten an beiden Extremitäten auf und nur 3 (15,8%) auf der Gegenseite. Die 3 letztgenannten Patienten befanden sich in der Heparin-Gruppe. Diese Resultate bestätigen somit das schon in der Einleitung Erwähnte.

Wie schon in anderen Studien erwähnt (33), traten auch bei uns die Venenthrombosen links häufiger auf als rechts. Verhältnis: 1,4 : 1.

Am häufigsten waren die TVT in beiden Gruppen im Unterschenkelbereich (Literatur: über 90% der TVT beginnen in den Wadenvenen).

Das Durchschnittsalter bei der TVT war in der Heparin-Gruppe mit 67,5 Jahren etwas höher als bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe mit 63,1 Jahren. Die Venenthrombose trat in der Heparin-Gruppe durchschnittlich am 5.-6. postoperativen Tag auf. In der Heparin-Dihydergot-Gruppe fand sich diesbezüglich kein Unterschied.

1B <u>Lungenembolien und Todesfälle</u>

In der Heparin-Gruppe wurden 4 Lungenembolien (3%) festgestellt, 2 Männer und 2 Frauen. In der Heparin-DHE-Gruppe wurden 3 Lungenembolien (2,3%) festgestellt, 1 Mann und 2 Frauen.

Ausserdem traten in der Heparin-Dihydergot-Gruppe 2 Todesfälle auf: Fall Nr. 2 und 4: ein 68-jähriger Mann und ein 64-jähriger Mann, welche am 22. postoperativen Tag resp. am 36. postoperativen Tag plötzlich starben. Beide waren zu jenem Zeitpunkt schon zu Hause. Eine Sektion war leider bei beiden nicht möglich. Eine Lungenembolie kommt bei beiden als Todesursache in Frage, kann jedoch nicht bewiesen werden.

Aber wenn man auch die beiden Todesfälle zur Heparin-Dihydergot-Gruppe dazuzählen würde, gäbe es statistisch keine signifikanten Unterschiede im Auftreten einer Lungenembolie zwischen den beiden Gruppen.

Das Durchschnittsalter der LE betrug bei der Heparin-Gruppe 70,5 Jahre, bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe 49,3 Jahre. Das zweite Resultat ist jedoch nicht mit der Literatur vergleichbar, da die Fallzahl mit 3 Fällen zu niedrig ist und das Durchschnittsalter durch den jungen 21-jährigen Patienten mit der Lungenembolie stark gedrückt wird.

Sehr interessant ist die Untersuchung, am wievielten postoperativen Tag die Lungenembolie auftritt: bei der Heparin-Gruppe tritt sie durchschnittlich 7,7 Tage nach der Operation auf. Bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe aber erst 20,3 Tage postoperativ (zwischen dem 11. und 36. Tag).

Dies könnte nun zur Annahme verleiten, dass alle Lungenembolien in der Heparin-Dihydergot-Gruppe dem Sintrom zugeschoben werden können, da sie ja erst nach dem 8. Tag aufgetreten sind. Wir möchten diese Schlussfolgerung jedoch nicht ziehen, da wir die beiden Gruppen ja als Gesamtes prüfen. Ausserdem wäre es möglich, dass jeweils bereits eine klinisch unbemerkte Venenthrombose eingetreten ist, die dann erst viel später zu einer Lungenembolie geführt hat.

Eine Kombination von Lungenembolie und tiefer Venenthrombose fand sich in der Heparin-Gruppe nur in einem Fall, bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe in 2 Fällen. Vielleicht ist dies das Resultat der Behandlung jeder tiefen Venenthrombose. Jede erkannte tiefe Venenthrombose wurde sofort mit hohen Dosen von Liquemin behandelt, in der Folge wurde dann der Patient mit Sintrom antikoaguliert. In der Regel wurde bei diesen Patienten eine absolute Bettruhe während 4-5 Tagen durchgeführt mit zusätzlicher Hochlagerung des Beines und lokalen Massnahmen wie Alkoholwickel oder kalten Fangopackungen.

Eine Aufschlüsselung des Auftretens von TVT und/oder Lungenembolien zeigt, dass sie meistens bei Hüftoperationen auftreten: in der Heparin-Gruppe in 84,6% und in der Heparin-Dihydergot-Gruppe in 86,7%.

Wenn man weiter die Risikofaktoren in Betracht zieht, ergibt sich, dass wiederum bei einer überwiegenden Anzahl Patienten mit TVT oder Lungenembolien mindestens ein Risikofaktor vorhanden ist (siehe auch Tabelle 3 und S. 22 ff). In der Heparin-Gruppe sind in 92,3% der Fälle und in der Heparin-Dihydergot-Gruppe in 93,3% der Patienten ein oder mehrere

Risikofaktoren vorhanden. Wenn man die Lungenembolien gesondert betrachtet, verschiebt sich das Verhältnis noch krasser. Bei allen Patienten mit einer Lungenembolie und in beiden Gruppen sind Risikofaktoren vorhanden (100%).

TVT / LE / †	Heparin-Gruppe: n=132 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=132 (100%)		
Geschlecht	♂ 73 (55,3%)	♀ 59 (44,7%)	⚥	♂ 72 (54,5%)	♀ 60 (45,5%)	⚥
TVT	3 (2,3%)	6 (4,5%)	9 (6,8%)	4 (3%)	6 (4,5%)	10 (7,6%)
LE	2 (1,5%)	2 (1,5%)	4 (3%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)
† wahrsch. durch LE			0	2 (1,5%)		2 (1,5%)
LE + †	2 (1,5%)	2 (1,5%)	4 (3%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)	5 (3,8%)
Durchschnittsalter						
. TVT	68,3 s=8,3	67,2 s=7,14	67,55 s=7,04	58 s=25,4	66,5 s=4,6	63,1 s=15,7
. LE	71 s=9,8	70 s=5,6	70,5 s=6,6	21	63,5 s=6,4	49,3 s=24,9
. LE + †			-	51 s=26	63,5 s=6,4	56 s=19,9
Auftreten am ? postoperativen Tag						
. TVT	6,3 s=6,8	5,3 s=3,26	5,6 s=4,3	6,5 s=3,3	5,0 s=2,5	5,6 s=2,8
. LE	5,5 s=6,4	10 s=2,8	7,75 s=4,8	11	25 s=1,4	20,3 s=8,14
. LE + †			7,75 s=4,8	23 s=12,5	25 s=1,4	23,8 s=8,9
Komb. TVT + LE		1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Operationen (mit TVT oder LE oder †)						
. Hüften	5 (38,5%)	6 (46,2%)	11 (84,6%)	5 (33,3%)	8 (53,3%)	13 (86,7%)
. andere	0	2 (15,4%)	2 (15,4%)	2 (13,3%)	0	2 (13,3%)

s = Standardabweichung

Tabelle 3

Risikofaktoren

TVT / LE / †	Heparin-Gruppe: n = 132 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n = 132 (100%)		
Geschlecht	♂ 73 (55,3%)	♀ 59 (44,7%)	⚥	♂ 72 (54,5%)	♀ 60 (45,5%)	⚥
Risikofaktoren (1)	5 (38,5%)	7 (53,8%)	12 (92,3%)	6 (40%)	8 (53,3%)	14 (93,3%)
bei TVT LE + † (2)	3 (33,3%) 2	5 (55,5%) 2	8 (88,9%) 4 (100%)	3 (30%) 3	6 (60%) 2	9 (90%) 5 (100%)

Heparin-Gruppe:
(1) 13 = 100%
(2) 4 = 100% / 9 = 100%

Heparin-DHE-Gruppe:
(1) 15 = 100%
(2) 5 = 100% / 10 = 100%

1C Kasuistik

Lungenembolien: Heparin-Gruppe
(Fallbeschreibung)

1. Mann, 64 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose re
. Asthma bronchiale
. Prostatahyperplasie
. Adipositas (70 kg/158 cm)

Operation: TP re, Operationsdauer: 80 Min., Anästhesiedauer: 115 Min. Am 1. postoperativen Tag (= 12.9.1978) LE, li lateral 2 embolieverdächtige Herde. Thorax: kein Befund, EKG: kein Befund. Szintigramm bestätigt Verdacht: li lat. 2 embolieverdächtige Herde. Mobilisierung am 9. postoperativen Tag. Keine TVT festgestellt. Nachkontrolle oB.

2. Mann, 78 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose beidseitig, re stärker als li
. Chronische Bronchitis
. Adipositas (88 kg/157 cm)

Operation: TP re, Operationsdauer: 50 Min., Anästhesiedauer: 80 Min. Am 10. postoperativen Tag (= 12.10.1978) LE rechts basal. Thorax und EKG bestätigen LE. Im Szintigramm: Perfusionsstörung: laterobasal re. Patient war zum Zeitpunkt der LE schon mobilisiert. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB. Nicht verbunden mit TVT.

3. Frau, 66 Jahre

Diagnose: . Coxarthrosen beidseitig, re stärker als li
. Chron. obstruktive Bronchitis
. Leichte biventrikuläre Herzinsuffizienz
. Varicosis beidseitig
. Adipositas (88 kg/158 cm)

Operation: TP re, Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Am 12. postop. Tag (= 12.11.1978) multiple Lungenembolien bds. EKG: negativ, Thorax: fraglich. Szintigramm: multiple Perfusionsdefekte in beiden Lungen. Mobilisation erfolgte am 7. postop. Tag

(also war Patientin bei LE schon mobilisiert). Keine TVT. Nachkontrolle nach 4 Wochen: ab und zu immer noch leichte Atemnot.

4. Frau, 74 Jahre (Nr. 224) (siehe auch TVT Nr. 8)
   Diagnose: . Coxarthrosen bds.
   . Varicosis bds.
   . Adipositas
   Operation: TP re. Am 8. postop. Tag (= 14.3.1979) LE bds. li Unterlappen. Thorax: Verdacht auf Pleuraerguss li, EKG: negativ, Szintigramm: rez. Lungenembolien, segmentaler Ausfall im li Unterlappen. Mobilisierung ? Dauer ?
   (Therapie: ab 8. Tag hohe Liquemindosen 20'000 E, dann Sintrom).
   Nachkontrolle nach 4 Wochen: geht ordentlich.

Lungenembolien und Todesfälle: Heparin-Dihydergot-Gruppe

1. Frau, 68 Jahre (siehe auch TVT Nr. 1) (Nr. 5)
   Diagnose: . Coxarthrose re
   . Rez. Thrombophlebitiden beide Beine
   . Hypertensive Herzkrankheit
   Operation: TP re
   Am 24. postop. Tag (= 17.8.1978) Lungenembolie re basal
   Diagnose durch Thorax und klinisches Bild durch den Hausarzt gestellt. Patientin war schon wieder zu Hause.

2. Mann, 68 Jahre
   Diagnose: . Coxarthrose bds.
   . Leichte Varicosis
   . Allg. Arteriosklerose
   . Prostatahyperplasie
   . Penicillinallergie
   Operation: TP li am 11.9.1978, Operationsdauer: 80 Min., Anästhesiedauer: 95 Min. Mobilisation erfolgte am 9. postop. Tag. Zunächst überhaupt keine Probleme. Entlassung des Patienten am 29.9.1978 nach Hause in gutem Zustande.

Tod am 3.10.1978 um 8.30 Uhr (= 22. postop. Tag). Tel. mit Hausarzt: wahrscheinlich Tod an massiver Lungenembolie. Pathologie konnte nicht durchgeführt werden, da Patient schon begraben als wir anriefen. Grund für Tel. nach Hause: Nachkontrollblatt nicht erhalten.

3. Mann, 21 Jahre (Nr. 107, siehe auch TVT Nr. 6)
   Diagnose: . Dissecat rechtes Knie bei St. nach Motorradunfall vor 2 Jahren
   . Leichte Beinvarikosis re
   Operation: Dissecatentfernung rechtes Knie. Am 11. postop. Tag plötzlich starke Thoraxschmerzen rechts verspürt (= 20.11.1978). Wahrscheinlich LE re. Patient war zu jener Zeit schon zu Hause. Nachkontrolle nach 1,5 Monaten oB.

4. Mann, 64 Jahre
   Diagnose: . Coxarthrose bds., stärker links
   . Labile Hypertonie
   . Adipositas (74 kg/163 cm)
   Operation: TP li am 14.11.1978. Operationsdauer: 65 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Im Spital ging alles geradezu glänzend. Mobilisation am 9. postop. Tag. Entlassung nach 3 Wochen. Mitte Dezember plötzlich kurze, unregelmässige und nicht alltäglich auftretende Brustschmerzen (Dauer ca. 1 Min.). Rechte Brustseite, ca. 5 cm unterhalb Clavicula Fiel dann am 20.12.1978 (= 36. postop. Tag) morgens tot im Garten um. Diagnose: wahrscheinlich massive LE oder eventuell plötzlicher Herztod (keine Risikofaktoren für Herztod festgestellt). Sektion leider nicht möglich.

5. Frau, 59 Jahre
   Diagnose: . Coxarthrose li
   . Varicosis bds.
   Operation: TP li am 13.2.1979, Operationsdauer: 50 Min., Anästhesiedauer: 80 Min. Während der Hospitalisation war alles in Ordnung. Mobilisation erfolgte wie üblich ab 9. postop. Tag.

Entlassung nach Hause am 9.3.1979 in gutem Zustande. Lungenembolie am 17.3.1979 = 26. postop. Tag. Keine TVT zusätzlich. Patientin fühlte in jener Nacht etwas durch den Körper gleiten, das sich in der rechten Lunge festsetzte. Seitdem konnte sie nur noch oberflächlich atmen, da sie sonst Schmerzen bekomme. Via Notfallarzt Einweisung in ein Spital in Deutschland (Patientin war zu jener Zeit im Ausland). Der Radiologe diagnostizierte mehrere Embolisationen in der Lunge.

Tiefe Venenthrombosen: Heparin-Gruppe

1. *Frau, 56 Jahre*
   Diagnose: . Alte mediale Meniskusläsion re
   . Polyarthronose
   Operation: Meniscectomie re Knie
   Operationsdauer: 35 Min., Anästhesiedauer: 60 Min. Am 5. postop. Tag (= 6.8.1978) TVT Unterschenkelvene li. Dauer ? Mobilisation erfolgte am 7. postop. Tag. Keine Lungenembolie, Nachkontrolle oB

2. *Mann, 75 Jahre*
   Diagnose: . Coxarthrose li
   . Varicosis bds.
   Operation: TP li. Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 100 Min. Am 14. postop. Tag (= 11.9.1978) TVT beide Unterschenkel, aber links stärker als re, sowie Beckenvenen li. Dauer ? Keine LE. Nachkontrolle oB. Die Mobilisation war schon am 5. postop. Tag erfolgt.

3. *Frau, 70 Jahre*
   Diagnose: . Coxarthrose li
   . Varicosis bds., li stärker als re
   . St. nach Thrombophlebitis bds.
   Operation: TP li. Operationsdauer: 50 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Am 4. postop. Tag (20.10.78) TVT linker Unterschenkel. Dauer: 3 Tage,

Mobilisation erfolgte am 9. postop. Tag. Keine LE. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB.

4. Frau, 61 Jahre

   Diagnose: . Adipositas (95 kg/170 cm)
   . Hallux valgus bds.
   . Hypertonie
   . Varicosis bds.

   Operation: Debasierung I bds., Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 80 Min. Am 3. postop. Tag (5.11.1978) TVT Unterschenkelvenen bds. Dauer: 4 Tage. Mobilisation erfolgte am 6. postop. Tag. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB. Keine LE.

5. Mann, 71 Jahre

   Diagnose: . Coxarthrosen bds., stärker re
   . Status nach LE 1973/77
   . Hypertonie
   . Varicosis bds.

   Operation: TP re, Operationsdauer: 80 Min., Anästhesiedauer: 110 Min. Am 4. postop. Tag (= 17.11.1978) TVT Unterschenkel re. Dauer ? Mobilisation erfolgte am 11. postop. Tag. Keine LE. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB.

6. Frau, 69 Jahre

   Diagnose: . Coxarthrose li
   . Gonarthrosen bds.
   . Diabetes Mellitus

   Operation: TP li, Operationsdauer: 50 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Am 7. postop. Tag (= 11.1.1979) TVT Unterschenkel li. Dauer ? Mobilisation erfolgte am 12. postop. Tag. Keine LE, Nachkontrolle oB.

7. Frau, 73 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose li

. Adipositas (70 kg/164 cm)

. Hypertonie

. Kompensierte Herzinsuffizienz

. Postthrombotisches Syndrom bds.

. Status nach Hüftarthrodese re

Operation: TP li, Operationsdauer: 65 Min., Anästhesiedauer: 100 Min. Am 2. postop. Tag (28.2.1979) TVT beide Unterschenkel, li Poplitea und li Oberschenkel. (= ganzes Bein li). Dauer: 14 Tage, keine LE (Kontrollszintigramm v. Lungen am 3. postop. Tag gemacht, war in Ordnung). Mobilisation erfolgte am 14. postop. Tag. Nachkontrolle oB. (Therapie: hochdosiertes Liquemin 20'000 E, dann Sintrom).

8. Frau, 74 Jahre

Diagnose: . Coxarthrosen bds.

. Varicosis bds.

. Adipositas (69 kg/161 cm)

Operation: TP re, Operationsdauer: 65 Min., Anästhesiedauer: 100 Min. Am 11. postop. Tag (= 17.3.1979) TVT li Unterschenkel. Dauer ? Kombination mit LE: am 8. postop. Tag (14.3.1979), bestätigt durch EKG, Thorax und Szintigramm: div. LE in beiden Lungen, vor allem Unterlappen li. Siehe LE Patient Nr. 224. Nachkontrollen nach 4 Wochen oB.

9. Mann, 59 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose re

. Adipositas (78 kg/169 cm)

Operation: intertrochantere Valgisationsosteotomie re am 3.4.1979. Operationsdauer: 30 Min., Anästhesiedauer: 80 Min. Am 1. postop. Tag (= 4.4.1979) TVT li Bein (Unterschenkel, Poplitea, Oberschenkel). Dauer: 16 Tage, keine LE. Mobilisation erfolgte am 28. postop. Tag. Nachkontrolle oB.

Tiefe Venenthrombosen: Heparin-Dihydergot-Gruppe

1. Frau, 68 Jahre

   Diagnose: . Coxarthrose re
   . Rez. Thrombophlebitiden beide Beine
   . Hypertensive Herzkrankheit

   Operation: TP re, Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Am 9. postop. Tag (= 2.8.1978) TVT Unterschenkel re. Dauer ? Mobilisation ? In der Folge entstand eine LE am 24. postop. Tag (= 17.8.1978)(Diagnose wurde durch Hausarzt gestellt, da Patient schon wieder zu Hause) (Diagnose durch klinisches Bild und Thorax gestellt). Siehe auch Patient Nr. 5 LE. In der Folge wurde die Patientin aus den Augen verloren.

2. Frau, 64 Jahre

   Diagnose: . Coxarthrose re
   . Hypertonie
   . Leichte Varicosis bds.

   Operation: TP re, Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 100 Min. Am 4. postop. Tag (= 8.9.1978) TVT re Unterschenkel. Dauer ? Keine LE. Mobilisierung am 9. postop. Tag. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB.

3. Mann, 65 Jahre

   Diagnose: . Fistel re Hüfte bei Status nach TP.Implantation
   . Adipositas (80 kg/164 cm)

   Operation: Fistelexcision, Operationsdauer: 30 Min., Anästhesiedauer: 55 Min. Am 7. postop. Tag (= 12.10.78) TVT Unterschenkel bds. und Poplitea re. Dauer ? Mobilisation erfolgte schon am 4. postop. Tag. Keine LE, Nachkontrolle oB.

4. Frau, 71 Jahre

   Diagnose: . Coxarthrose bds., stärker li
   . PcP (Hände/Füsse)

   Operation: TP li, Operationsdauer: 75 Min., Anästhesiedauer: 100 Min.

Am 4. postop. Tag (= 3.11.1978) TVT Unterschenkel und Kniekehle li. Dauer: 4 Tage, Mobilisation erfolgte am 9. postop. Tag. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB. Keine LE.

5. Mann, 67 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose li

. Status nach intertrochanterer Osteotomie li 63

Operation: Langschaftprothese li und Plattenentfernung li.
Operationsdauer: 150 Min., Anästhesiedauer: 210 Min. Am 4. postop. Tag (= 3.11.78) TVT Unterschenkel und Poplitealvenen li. Dauer ? Keine LE. Mobilisation sollte ursprünglich am selben Tag erfolgen, konnte dann natürlich wegen der TVT nicht gemacht werden. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB.

6. Mann, 21 Jahre

Diagnose: . Dissecat re Knie nach Motorradunfall vor 2 Jahren

. Leichte Beinvaricosis re

Operation: Dissecatentfernung rechtes Knie. Am 8. postop. Tag (= 17.11.1978) TVT re Unterschenkel. Am 11. postop. Tag plötzlich starke Thoraxschmerzen verspürt (= 20.11.1978), keine Hämoptoe = wahrscheinlich LE re. Leider wurden keine weiteren Abklärungen mehr gemacht zur Bestätigung der LE. Patient war zu jener Zeit schon zu Hause. Ca. 1,5 Monate nach der Operation Nachkontrolle: keine Beschwerden mehr in Lunge und Wade. Siehe auch LE bei Patient Nr. 107. Entlassung des Patienten aus Spital am 16.11.

7. Frau, 66 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose bds., li stärker

. Hypertonie

. Adipositas (77 kg/165 cm)

Operation: TP li, Operationsdauer: 65 Min., Anästhesiedauer: 100 Min. Am 7. postop. Tag (= 11.12.1978) TVT li Unterschenkel und Poplitea. Dauer ? Keine LE. War schon am 5. Tag mobilisiert. Nachkontrolle nach 4 Wochen oB.

8. Mann, 79 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose re
. Varicosis bds.
. Adipositas (73 kg/161 cm)

Operation: TP re, Operationsdauer: 70 Min. Anästhesiedauer: 100 Min. Am 4. postop. Tag (= 15.1.79) TVT ganzes re Bein (Unterschenkel, Poplitea, Femoralvenen). Dauer der Beschwerden ca. 9 Tage, keine LE, keine Beschwerden mehr bei Nachkontrolle nach 4 Wochen. Mobilisation erfolgte am 9. postop. Tag.

9. Frau, 59 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose bds.
. Varicosis li

Operation: TP li, Operationsdauer: 55 Min., Anästhesiedauer: 90 Min. Am 4. postop. Tag (= 19.1.1979) TVT li Unterschenkel und Poplitea li. Dauer ? Keine LE. Nachkontrolle oB. Mobilisation erfolgte am 9. postop. Tag.

10. Frau, 71 Jahre

Diagnose: . Coxarthrose bds., li stärker als re
. Varicosis bds.
. Adipositas (90 kg/164 cm)

Operation: TP li, Operationsdauer: 60 Min., Anästhesiedauer: 115 Min. Am 2. postop. Tag (= 23.8.1979) TVT beide Unterschenkel. Dauer ? Keine LE. Mobilisation ? Nachkontrolle nach 4 Wochen oB

2. Nebenwirkungen

2A "Negative Nebenwirkungen"

a) Blutverlust (intra- und postoperativ), Wundhämatome

Sagar fand in seiner Studie in der Kontrollgruppe einen totalen (intra- und postoperativen) Blutverlust von 1159 ± 106 ml bei Patienten mit TP-Operationen. Er fand keine Unterschiede im Blutverlust zwischen Heparin und Heparin-Dihydergot. Zu den gleichen Resultaten gelangte auch Stammatakis (18, 32). Buttermann (1, 2, 3, 4, 5, 6) fand in der Heparin-Dihydergot-Gruppe etwas verstärkte Wundhämatome und etwas vermehrte Drainageblutungen. Eine ganz ähnliche Tendenz zeigt unsere Studie.

Beim intraoperativen Blutverlust haben wir nur diejenigen Patienten untersucht, bei denen der intraoperative Blutverlust über 1000 ml betrug. Ausgeschlossen wurden jene Patienten, deren Blutverlust zwar grösser war als 1000 ml, bei denen sich jedoch intraoperativ Zeichen einer Synovitis mit vermehrter Durchblutung fanden. Es zeigt sich, dass mit diesem hohen Blutverlust praktisch nur die Hüftoperationen erfasst werden. Andere Operationen, wie Knie- oder Unterschenkeloperationen, werden bei uns in Blutleere durchgeführt. Dabei kann der intraoperative Blutverlust sowieso nicht gemessen werden (zu gering). Bei den Hüftoperationen betrug die durchschnittliche Operationszeit ca. 60 Min. (zwischen 50-70 Min.).

In der Heparin-Gruppe gab es 6 Patienten mit einem Blutverlust von über 1000 ml (4,5%). In der Heparin-Dihydergot-Gruppe war die Zahl mit 9 Patienten (6,8%) etwas höher. Es besteht jedoch sicher kein signifikanter Unterschied.

Auch postoperativ fand sich ein leicht erhöhter Blutverlust (Drainage) in der Heparin-Dihydergot-Gruppe. Zwischen 0-499 ml Blut verloren 111 Patienten der Heparin-Gruppe (84%). In der

Heparin-Dihydergot-Gruppe waren es 102 Patienten oder 77,3%. In der Gruppe von 500 - 1000 ml waren etwas vermehrt Patienten der Heparin-Dihydergot-Gruppe anzutreffen: 27 oder 20,5%, gegenüber 18 Patienten oder 13,6% in der Heparin-Gruppe. Bei den Patienten, die einen postoperativen Blutverlust von über 1000 ml zeigten, gab es in beiden Gruppen keine Unterschiede (Tabelle 4).

Bezüglich Wundhämatome zeigte es sich wiederum, dass Patienten in der Heparin-Dihydergot-Gruppe vermehrt Wundhämatome hatten. In der Heparin-Gruppe hatten 61 Patienten Wundhämatome (46,2%). In der Heparin-Dihydergot-Gruppe gab es 83 Patienten mit Wundhämatomen (62,9%). Bei beiden Gruppen zeigten die Männer etwas vermehrt Hämatome.

Es wurde weiter unterteilt in kleine (Wundhämatome im Operationsbereich), mittlere (Wundhämatom überschreitet Operationsbereich) und grosse Hämatome (Wundhämatom überschreitet eine Region, z.B. bei TP-Operationen Hämatom bis ans Knie). Auch hier zeigte sich, dass in der Heparin-Dihydergot-Gruppe ca. doppelt soviele mittlere und grosse Hämatome auftreten (siehe Tabelle 4).

Es ist klar, dass mit dieser Methode nur die oberflächlichen Hämatome erfasst wurden. Die tiefen oder subfascialen Hämatome sind meistens von aussen nicht erkennbar.

Zusammenfassend wurde noch der mittlere Hämoglobinabfall bestimmt. Hierbei wurde eine erste Messung am Eintrittstag gemacht. Als zweiten Hb-Wert wurde derjenige genommen, der innerhalb der ersten postoperativen Woche am tiefsten war. Die Differenz dieser zwei Werte ergab dann den Hb-Abfall. Wenn der Wert nach der Operation höher war als vorher (durch intraoperativen Blutersatz bedingt), so betrug der Hb-Abfall 0 g%. Im allgemeinen betrug der Blutersatz während der Implantation einer Totalprothese 1-2 Flaschen Blut, nebst Plasmaexpandern. Der gemessene Blutverlust während der Operation wurde also zu einem Teil wieder durch Blut ersetzt. Somit kann erwartet werden, dass mit der Hb-Differenz vor allem der postoperative Blutverlust gemessen wird.

Tabelle 4

	Heparin-Gruppe: n=132 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=132 (100%)		
Geschlecht	♂ 73 (55,3%)	♀ 59 (44,7%)	⚥	♂ 72 (54,5%)	♀ 60 (45,5%)	⚥
Intraop. Blutverlust						
≥1000 ml (gross)	2 (1,5%)	4 (3%)	6 (4,5%)	6 (4,5%)	3 (2,3%)	9 (6,8%)
Post-op. Blutverlust						
0 - 499 ml	59 (44,7%)	52 (39,4%)	111 (84%)	50 (37,9%)	52 (39,4%)	102 (77,3%)
≥500 ml	13 (9,8%)	5 (3,8%)	18 (13,6%)	20 (15,2%)	7 (5,3%)	27 (20,5%)
≥1000 ml	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
Wundhämatome						
gross	7 (5,3%)	3 (2,3%)	10 (7,6%)	14 (10,6%)	9 (6,8%)	23 (17,4%)
mittel	5 (3,8%)	6 (4,5%)	11 (8,3%)	14 (10,6%)	7 (5,3%)	21 (15,9%)
klein	23 (17,4%)	17 (12,9%)	40 (30,3%)	20 (15,2%)	19 (14,4%)	39 (29,5%)
Wundhämatome total	35 (26,5%)	26 (19,7%)	61 (46,2%)	48 (36,4%)	35 (26,5%)	83 (62,9%)

Tabelle 5

Hämoglobinabfall — Differenz des Hb von den Werten vor und nach der Operation (tiefster Wert in der 1. postop. Woche). Wenn Hb nach Operation höher als vor Operation, gilt Hb-Abfall = 0,0 g%

		Heparin-Gruppe: n=132			Heparin-DHE-Gruppe: n=132		
Geschlecht		♂	♀	⚥	♂	♀	⚥
Alter							
- 40 Jahre	$\bar{x}$	1,33	0,26	0,9	0.97	0,96	0,96
	s	1,29	0,34	1,15	1,2	1,55	1,4
41 - 60 Jahre	$\bar{x}$	1,58	0,93	1,33	1,77	1,56	1,69
	s	1,05	1,7	1,37	1,86	1,57	1,75
≥61 Jahre	$\bar{x}$	1,96	1,44	1,71	1,63	1,04	1,37
	s	1,34	1,64	1,52	1,07	1,11	1,13
HB-Abfall in allen Altersklassen zusammen	$\bar{x}$	1,73	1,13	1,47	1,56	1,15	1,37
	s	1,29	1,56	1,45	1,38	1,36	1,39

$\bar{x}$ = Mittelwert = mittl. Hb-Abfall in g%

s = Standardabweichung

Daraus kann man weiter schliessen, dass mit dieser Methode auch allfällig vorhandene tiefe Wundhämatome aufgespürt werden können.

Es hat sich nun gezeigt, dass beim mittleren Hb-Abfall in beiden Gruppen keine Unterschiede bestehen (siehe Tabelle 5). Bei der Heparin-Gruppe beträgt der mittlere Hb-Abfall 1,47g%, in der Heparin-Dihydergot-Gruppe beträgt er 1,37 g%. Da ja im gesamten Krankengut die Patienten, die älter als 60 Jahre sind, überwiegen, und auch diejenigen, die eine TP-Operation hinter sich haben, gilt es vor allem die Altersgruppe 3 zu beachten, wo sicher kein signifikanter Unterschied besteht.

Zusammen mit der Untersuchung über den Blutverlust und Wundhämatome kann man nun sagen, dass zwar in der Heparin-Dihydergot-Gruppe mehr postoperative Drainageblutungen und Wundhämatome auftraten, dass diese aber nicht wesentlich von Bedeutung sind (wenn man von der erhöhten Infektionsgefahr dieser Hämatome absieht), da ja der mittlere Hb-Abfall in beiden Gruppen keine Unterschiede aufweist.

b) Lokale Hämatome an der Einstichstelle (s. Tabelle 6)

Injektionstechnik: subkutan unter Verwendung einer 0,4 x 13 mm messenden Nadel senkrecht in eine Hautfalte der Bauchdecke.

Die Hämatome, deren Durchmesser kleiner als 1 cm war, wurden nicht gemessen. In der Heparin-Gruppe traten bei 32 von 132 Patienten Hämatome auf, deren Durchmesser grösser als 1 cm war (24,2%). In der Heparin-Dihydergot-Gruppe traten bei 38 von 132 Patienten Hämatome auf, deren Durchmesser grösser als 1 cm war (28,8%). Es zeigte sich also, dass in der Heparin-Dihydergot-Gruppe etwas vermehrt grössere Hämatome auftraten.

Bei den Untersuchungen von Buttermann (6) gab es zwar nicht so viele Hämatome in beiden Gruppen. Der Unterschied zwischen Heparin und Heparin-Dihydergot ist jedoch ähnlich ausgefallen.

c) Weitere Nebenwirkungen, die auf die Injektion zurückgeführt werden können (vor allem Brennen, Schmerzen) (siehe Tabelle 6)

In der Heparin-Gruppe traten in 18,9% aller Patienten Nebenwirkungen auf. In der Heparin-Dihydergot-Gruppe traten in 33,3% aller Fälle Nebenwirkungen auf. Hierbei zeigte es sich nun etwas deutlicher, dass in der Heparin-Dihydergot-Gruppe vermehrt Nebenwirkungen auftraten. Meiner Ansicht nach handelt es sich hierbei vor allem um ein Volumenproblem.

Liquemin subkutan enthält in 0,25 ml wässriger Lösung als Wirkstoff 5'000 USP Einheiten Heparin. Heparin-Dihydergot-Trockenampullen enthalten 0,1 g Trockensubstanz entsprechend 5'000 I.E. Heparin und 0,5 mg Dihydergot. Diese Ampullen werden mit 1 ml eines Lösungsmittels aufgelöst. Somit wird beim Heparin-Dihydergot ein 4x grösseres Volumen eingespritzt. Dies erklärt auch die häufigsten Nebenwirkungen: Bei der Heparin-Gruppe traten in 15 Fällen (11,4%) Brennen und/oder Schmerzen auf. Bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe hingegen klagten 30 Patienten (22,7%) über diese Beschwerden.

Interessant ist die Tatsache, dass bei der Heparin-Dihydergot-Gruppe weitere 9 Patienten (6,8%) viel weniger oder keine Beschwerden mehr verspürten, wenn die Spritze langsam verabreicht wurde. Bei der Heparin-Gruppe waren es noch 7 Patienten (5,3%).

Umgekehrt gab es einen kleinen Prozentsatz von Patienten (3 Patienten oder 2,3%) in der Heparin-Dihydergot-Gruppe, die bei schneller Injektion weniger Beschwerden verspürten. Bei der Heparin-Gruppe kam dies nicht vor.

In der neuen Heparin-Dihydergot-Ampulle, die auf den Markt gebracht wird, wird bereits versucht das Volumenproblem zu eliminieren. Die Lösungsmittelampullen enthalten nur noch 0,7 ml Lösungsmittel und zusätzlich 7 mg Lidocain. Mit dem Lidocain wird dann allerdings wieder ein neuer unbekannter Faktor, vor allem bezüglich Allergien, ins Spiel gebracht.

Dauer

Hierzu muss gesagt werden, dass es keine Unterschiede in den beiden Gruppen gibt. Bei den meisten Patienten, die über Schmerzen und/oder Brennen klagten, traten diese mehr oder weniger konstant praktisch während der ganzen Zeit der Prophylaxe auf, und zwar begannen die Beschwerden schon während den Injektionen und dauerten im allgemeinen ca. 3-5-(10) Min. Nur in 2 Ausnahmefällen gab es Patienten, die noch Stunden später über Schmerzen im Injektionsgebiet klagten (= je 1 Patient in jeder Gruppe = je 0,8%).

d) Seltene Nebenwirkungen

Muskelschmerzen

In beiden Gruppen trat noch je 1 Fall von muskelkaterartigen Schmerzen auf. Er wurde von den Patienten nicht an der Injektionsstelle verspürt, sondern entlang der ganzen Rectusscheide und nach der Art wie ein Muskelkater beschrieben. Der sogenannte "Muskelkater" wurde dann auch dauernd, d.h. während der ganzen Zeit der Prophylaxe, verspürt.

Blutungsneigungen

Bei jeder Gruppe trat nur je 1 Fall mit deutlich erhöhter Blutungsneigung auf.

In der Heparin-Gruppe musste bei einer jungen Patientin die Prophylaxe am 7. Tag abgebrochen werden, weil zunehmend stärker werdendes Nasenbluten auftrat, bei normalen Thrombocyten, Thrombinzeit und Quick-Werten. Nach Absetzen des Heparins verschwanden die Beschwerden bald. In der Heparin-Dihydergot-Gruppe trat bei einem Mann der Altersgruppe 2 (41 - 60 Jahre) eine Hämoptoe auf, die vom ersten bis zum 4. postoperativen Tag dauerte und täglich kleiner wurde. Hier musste die Prophylaxe nicht abgesetzt werden. Auch die Laborwerte waren normal. Möglicherweise könnte es sich hier um eine kleine Verletzung, durch die Intubation bedingt, handeln, die durch die Prophylaxe mit Heparin-Dihydergot etwas mehr zu Blutungen neigte. In der Nachkontrolle nach 4 Wochen zeigte auch dieser Patient keine Beschwerden mehr.

Allergische Nebenwirkungen

Es gibt eine Gruppe von Nebenwirkungen, die wahrscheinlich auf Allergien zurückgeführt werden kann.
In der Heparin-Gruppe trat 1 Fall mit Pruritus auf, in der Heparin-Dihydergot-Gruppe 2 Fälle, und zwar klagten die betroffenen Patienten jeweils kurz nach der Injektion über einen Pruritus am ganzen Körper. Die Prophylaxe musste bei allen drei nicht abgebrochen werden. Bei einem der 2 Fälle in der Heparin-Dihydergot-Gruppe traten gleichzeitig noch Papeln auf, vor allem in der Umgebung der Injektionsstelle.
Dann gibt es noch Beschwerden, die anscheinend in unserem Patientengut nur in der Heparin-Dihydergot-Gruppe zu beobachten waren:
3 Patienten (2,3%) klagten nach der Injektion über einen roten und heissen Kopf. Diese Beschwerden traten jeweils ca. 10 Min. nach der Injektion auf und dauerten ungefähr 10 - 20 Min. Sie waren bei 2 von den 3 Patienten inkonstant über die ganze Zeitdauer der Prophylaxe zu beobachten. Beim dritten Patienten traten sie nur einmalig am 1. Injektionstag auf. Kein Abbruch der Prophylaxe. Hier stellt sich nun die Frage, ob es sich hier überhaupt um eine aller-

gische Nebenwirkung handelt oder ob dieser Effekt durch die Umverteilung des Blutvolumens durch Dihydergot bedingt war (20, 25). Bei einem Mann der Altersgruppe 2 (Heparin-DHE-Gruppe) trat am 5. postop. Tag nach je 3 folgenden Injektionen ein Schweissausbruch auf. Auch hier kein Abbruch der Prophylaxe nötig.

Eine eigenartige Nebenwirkung trat noch bei 2 Patienten der Altersgruppe 3 auf, beides Frauen in der Heparin-DHE-Gruppe. Die eine Patientin erhielt infolge einer Coxarthrose eine Totalprothese rechts implantiert. Kurz nach Injektionsende klagte sie jeweils über starke Schmerzen vom re. Knie an abwärts bis zum re. Fuss, die während jeweils ca. 10 Std. dauerten. Diese Beschwerden traten während den ganzen 8 Tagen der Thromboembolie-Prophylaxe auf. Die Prophylaxe musste nicht abgebrochen werden. Auch die zweite Patientin erhielt eine Totalprothese. Jeweils 15 Min. nach der Injektion traten Schmerzen im rechten Oberschenkel auf. Diese Schmerzen wurden zum Teil eher als Brennen angegeben, und zwar wurden sie hier nicht auf der Operationsseite angegeben, sondern auf der Gegenseite. Sie begannen am 3. Tag der Prophylaxe und dauerten dann bis zum 8. Tag, und zwar dauerten sie jeden Tag ein bisschen länger (im Durchschnitt Stunden). Auch hier musste die Prophylaxe nicht abgebrochen werden. In beiden Fällen fanden sich keine Hautveränderungen. In der Literatur wird dies als eine Schmerzkrise in Gefässbezirken angesehen (Gefässkrampf). Dies wird auf das Heparin zurückgeführt, und zwar handle es sich möglicherweise um eine Idiosynkrasie (15, 24).

e) Literaturangaben bezüglich Nebenwirkungen und Kontraindikationen (12, 15, 24, 26)

Heparin

. Nebenwirkungen: gelegentlich Blutungen (Hämatome an Druckstellen oder nach i.m.-Injektionen), Hämaturie, Haut- und Schleimhautblutungen, manchmal reversibler Haarausfall. Thrombopenien. Selten: Ueberempfindlichkeitsreaktionen (Erytheme, Asthma bronchiale, Fieber, Kollaps, Gefässkrämpfe), Lipodystrophien, bei Langzeitprophylaxe Osteoporose.

Tabelle 6

	Heparin-Gruppe: n=132 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=132 (100%)		
Geschlecht	♂ 73 (55,3%)	♀ 59 (44,7%)	⚥	♂ 72 (54,4%)	♀ 60 (45,5%)	⚥
Lokale Hämatome an der Einstichstelle (Ø ≥ 1 cm)	13 (9,8%)	19 (14,4%)	32 (24,2%)	10 (7,6%)	28 (21,2%)	38 (28,8%)
Weitere Nebenwirk. wie Brennen usw.	10 (7,6%)	15 (11,4%)	25 (18,9%)	23 (17,4%)	21 (15,9%)	44 (33,3%)
. Brennen, Schmerzen	8 (6%)	7 (5,3%)	15 (11,4%)	12 (9,1%)	18 (13,6%)	30 (22,7%)
. Bei langsamer Inj. weniger Beschwerden	2 (1,5%)	5 (3,8%)	7 (5,3%)	7 (5,3%)	2 (1,5%)	9 (6,8%)
. Bei schneller Inj. weniger Beschwerden				2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
. Pruritus		1 (0,8%)	1 (0,8%)		2 (1,5%)	2 (1,5%)
. Papeln					1 (0,8%)	1 (0,8%)
. Roter und heisser Kopf				1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)
. Schweissausbruch				1 (0,8%)		1 (0,8%)
. Nasenbluten		1 (0,8%)	1 (0,8%)			
. Muskelkater (rectus)		1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)		1 (0,8%)
. Hämoptoe				1 (0,8%)		1 (0,8%)

Etliche Patienten hatten mehr als eine Nebenwirkung.

. Kontraindikationen: Hämorrhagische Diathesen, manifeste Hypotonie, Apoplexie, offene Wunden, Leber-, Nieren-, Pankreasinsuffizienz, Hyperthermie, Endocarditis lenta, Magen-Darm-Ulcera, Operationen an Gehirn und Rückenmark (erhöhte Blutungsgefahr), Abortus imminens. Vorsicht bei Nieren- und Lebererkrankungen, in der Schwangerschaft sowie nach Eingriffen an Prostata, Leber und Gallenwegen.

Dihydergot

. Nebenwirkungen: gelegentlich Nausea, Erbrechen. Bei parenteraler Verabreichung sind Parästhesien in Fingern und Zehen, Raynaud-Symptomatik und Präcordialschmerz beobachtet worden.

. Kontraindikationen: für parenterale Verabreichung: Coronarinsuffizienz, ungenügend kontrollierte Hypertonie, Schwangerschaft und Geburt, und neu wegen des Lidocain im Heparin-Dihydergot: bekannte Allergie gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ.

2B "Positive Nebenwirkungen" (= Wirkungen des Dihydergot auf Orthostase, Darm- und Blasenatonie)

Buttermann erwähnt in seiner Studie (6) zwei wünschenswerte Nebenwirkungen von Dihydergot. Er nennt dabei die Harnblasentonisierung, die zu selteneren Katheterisierungen bzw. kürzeren Katheterliegezeiten führen, und den günstigen Einfluss auf die orthostatische Dysregulation, wie sie regelmässig bei der Mobilisierung Frischoperierter zu beobachten sei. Es werden hierbei jedoch keine Zahlen angegeben. Haas, Wiesmeier und Theisinger (10, 34, 38) beschrieben dann in ihren Arbeiten die positive Wirkung von Dihydergot auf die postoperative Darmatonie. Diese Wirkung soll man bereits mit der bei uns verwendeten Dosierung von 2 x 0,5 mg Dihydergot s.c. erwarten können.

Wir haben deshalb bei unserem Patientengut ein besonderes Augenmerk auf diese möglichen Eigenschaften von Dihydergot gehalten. Die Heparin-Gruppe diente uns für diese Untersuchung als Kontrollgruppe. Insgesamt konnten 263 Protokolle für diese Untersuchung ausgewertet werden. In der Heparin-Gruppe waren es 130 Patienten, in der Heparin-DHE-Gruppe 133 Patienten. Diese Zahlen sind geringfügig anders als

bei der Thromboembolie-Untersuchung. Es gab Protokolle, die für die Thromboembolie-Studie nicht verwendet werden konnten, jedoch für diese Untersuchung (nicht Zurückerhalten der Kontrollblätter nach 4 Wochen, da der Patient ohne Adressangabe den Wohnort gewechselt hatte) (Siehe Tabellen 7 und 8).

a) Kreislauf

Es wurden hierbei die Angaben der Patienten ausgewertet, die beim ersten Aufstehen nach der Operation Probleme hatten, wie Schwindel, Kollapsneigung, Schweissausbrüche. Hierbei gibt es in den beiden Gruppen keine Unterschiede. In der Heparin-Gruppe gab es 18 Patienten mit Kreislaufproblemen (13,9%). In der Heparin-DHE-Gruppe 16 Patienten (12%).

Hierzu ist noch zu erwähnen, dass die Probleme beim ersten Aufstehen im allgemeinen geringgradiger Art waren. Nur wenige Patienten klagten über Störungen und wenn, dann traten sie nur leicht auf und während höchstens einigen Minuten (5 - 10 Min.).

b) Darmstörungen

Hierbei zeigt sich die darmtonisierende Wirkung von Dihydergot schon in dieser Dosierung, wie sie bei uns zur Thromboembolie-Prophylaxe verwendet wird (2 x 5'000 I.E. Heparin + 2 x 0,5 mg Dihydergot). In der Heparin-Gruppe gab es 61 Patienten, die sich über eine Obstipation beklagten (vereinzelt sogar bis zum Subileus gehend) (46,9%). In der Heparin-DHE-Gruppe gab es nur 42 Patienten mit Darmproblemen (31,6%). Als überschiessende Reaktion reagierten sogar zusätzliche 13 Patienten (9,8%) mit Durchfall in der Heparin-DHE-Gruppe. In der Kontrollgruppe waren es nur 2 Patienten (1,5%). Zur Objektivierung wurde dann gefragt, am wievielten postoperativen Tag die Patienten zum ersten Mal auf den Topf könnten. Auch hier zeigte es sich, dass die Patienten in der Heparin-DHE-Gruppe vermehrt schon in den ersten 2-3 Tagen auf den Topf können.

Tabelle 7

	Heparin-Gruppe: n=130 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=133 (100%)		
Geschlecht	♂ 70 (53,8%)	♀ 60 (46,2%)	⚥	♂ 75 (56,4%)	♀ 58 (43,6%)	⚥
Kreislaufprobleme						
(ja) Schwindel usw.	7 (5,4%)	11 (8,5%)	18 (13,9%)	8 (6%)	8 (6%)	16 (12%)
Darmstörungen						
. Obstipation → Subileus	35 (26,9%)	26 (20%)	61 (46,9%)	24 (18,1%)	18 (13,5%)	42 (31,6%)
. Durchfall	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	7 (5,3%)	6 (4,5%)	13 (9,8%)
1. Stuhlgang am						
1. postop. Tag	6 (4,6%)	4 (3,1%)	10 (7,7%)	10 (7,5%)	6 (4,5%)	16 (12%)
2. postop. Tag	20 (15,4%)	21 (16,2%)	41 (31,5%)	29 (21,8%)	21 (15,8%)	50 (37,6%)
3. postop. Tag	28 (21,5%)	26 (20%)	54 (41,5%)	31 (23,3%)	19 (14,3%)	50 (37,6%)
4. postop. Tag	11 (8,5%)	7 (5,4%)	18 (13,9%)	2 (1,5%)	8 (6%)	10 (7,5%)
5. postop. Tag	4 (3,1%)	0	4 (3,1%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)	5 (3,8%)
6. postop. Tag	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
≥ 6. postop. Tag: keine						

Tabelle 8

	Heparin-Gruppe: n=130 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=133 (100%)		
Geschlecht	♂ 70	♀ 60	⚥	♂ 75	♀ 58	⚥
Miktionsstörungen	17 (13,1%)	6 (4,6%)	23 (17,7%)	10 (7,5%)	8 (6%)	18 (13,5%)
Dauer der Harnretention in Std.						
- 5 Std.	6 (4,6%)	10 (7,7%)	16 (12,3%)	13 (9,8%)	7 (5,3%)	20 (15%)
- 10 Std.	22 (16,9%)	26 (20%)	48 (36,9%)	25 (18,8%)	26 (19,6%)	51 (38,4%)
- 15 Std.	25 (19,2%)	9 (6,9%)	34 (26,2%)	22 (16,5%)	13 (9,8%)	35 (26,3%)
- 20 Std.	7 (5,4%)	10 (7,7%)	17 (13,1%)	8 (6%)	8 (6%)	16 (12%)
≥ 20 Std.	10 (7,7%)	5 (3,9%)	15 (11,5%)	7 (5,3%)	4 (3%)	11 (8,3%)
Harnkatheter notwendig ?	17 (13,1%)	7 (5,4%)	24 (18,5%)	12 (9%)	4 (3%)	16 (12%)
Wenn ja, wie oft ?						
1 Mal	5 (3,9%)	4 (3,1%)	9 (6,9%)	8 (6%)	3 (2,3%)	11 (8,3%)
2 Mal	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	2 (1,5%)	0	2 (1,5%)
3 Mal	3 (2,3%)	0	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0	1 (0,8%)
4 Mal	2 (1,5%)	0	2 (1,5%)	0	0	0
5 Mal	2 (1,5%)	0	2 (1,5%)	0	0	0
≥ 5 Mal	3 (2,3%)	2 (1,5%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der Kontrollgruppe 46,9% der operierten Patienten Probleme mit dem Stuhlgang hatten und dass dies demzufolge eine echte Indikation ist für ein Medikament, das den Darm tonisiert, wie es beim Dihydergot tatsächlich der Fall sein dürfte.
Der Unterschied beider Gruppen ist statistisch signifikant (Tabelle 9).

c) Miktionsstörungen

Hier waren die Unterschiede weniger ausgeprägt. In der Heparin-Gruppe fanden sich 23 Patienten, die über postoperatives Harnverhalten klagten (17,7%), wobei die Männer etwas vermehrt betroffen waren. In der Heparin-Dihydergot-Gruppe fanden sich 18 Patienten (13,5%) mit solchen Problemen, mit nur leichtem Ueberwiegen der Männer.
Bei dem Versuch, die Störungen zu objektivieren, kamen dann die Unterschiede etwas deutlicher zu Tage. Die Dauer der postoperativen Harnretention war in der Heparin-Dihydergot-Gruppe geringgradig kürzer. Hingegen mussten die Patienten in dieser Gruppe etwa um ein Drittel weniger katheterisiert werden. Bei der Frage, wieviele Katheterisierungen erfolgten, waren die Unterschiede deutlich zugunsten der Heparin-Dihydergot-Gruppe verschoben (Tabelle 8). Bei beiden Gruppen mussten die Männer deutlich mehr katheterisiert werden als die Frauen, was naturgemäss zu erwarten war.
Der Unterschied beider Gruppen ist statistisch nicht signifikant (Tabelle 10).

Diskussion

. Es wurde untersucht, bei welchen Operationen vermehrt Obstipationen, Schwindelzustände und Harnverhaltungen vorkommen würden. Wie zu erwarten (schon aufgrund des Patientengutes), war dies vor allem bei Hüftoperationen der Fall. Es zeigte sich im Gesamten, dass bei der Heparin-Gruppe in 77 Operationen (59,2%) eines der obengenannten

Tabelle 9

Darmstörungen

	Heparin-Gruppe	Heparin-DHE-Gruppe
ja	61	42
nein	69	91
Total	130	133

= 0,99 p = 0,01
signifikant

Tabelle 10

Miktionsstörungen

	Heparin-Gruppe	Heparin-DHE-Gruppe
ja	23	18
nein	107	115
Total	130	133

= 0,86 p = 0,35
nicht signifikant

Probleme auftauchte. In der Heparin-DHE-Gruppe waren es etwas weniger: 67 Operationen (50,4%). (Siehe Tabelle 11)

. Zusammengefasst kann man sagen:
Deutlich positive Effekte des Dihydergot bei postoperativen Darm- und Blasenatonien, praktisch kein Effekt auf orthostatische Probleme in dieser Dosierung. Die letzteren waren jedoch auch für die Patienten selber sowieso nicht schwerwiegender Art.

3. Anhang

Aeusserungen des Pflegepersonals über die Handhabung von Heparin bzw. Heparin-Dihydergot.

Uebereinstimmend fanden alle Schwestern unserer Abteilung, dass die Verabreichung von Heparin-Dihydergot ihnen mehr Mühe bereite. Dies ist vor allem auf den Arbeitsaufwand zurückzuführen, bei dem diese 2 Ampullen des Heparin-Dihydergot aufgelöst werden müssen. Es zeigte sich dabei, dass sich das Heparin-Dihydergot nur bei Zimmertemperatur innert vernünftiger Frist auflösen lässt, und deshalb keinesfalls im Kühlschrank gelagert werden sollte. Es wäre vielleicht zu überprüfen, ob das Heparin-Dihydergot nicht durch eine etwas vereinfachte Methode verabreicht werden könnte.

Beim Heparin s.c. bereitet es immer wieder Mühe, wegen der geringen Menge des Mittels (0,25 ml), auch alles von der Ampulle in den Patienten zu kriegen. Durch das Aufziehen und das Spritzen geht immer wieder etwas verloren. Versuchsweise haben wir ausserhalb der Studie einige fertig aufgezogene Spritzen der Firma Roche ausprobieren dürfen, mit denen sich doch viel leichter und schneller arbeiten liess.

Tabelle 11 Auftreten von Obstipation, Schwindel, Harnretention

	Heparin-Gruppe: n=130 (100%)			Heparin-DHE-Gruppe: n=133 (100%)		
Geschlecht	♂ 70 (53,8%)	♀ 60 (46,2%)	⚥	♂ 75 (56,4%)	♀ 58 (43,6%)	⚥
Altersgruppen						
1 = - 40 Jahre	15 (11,5%)	11 (8,5%)	26 (20%)	14 (10,5%)	14 (10,5%)	28 (21,1%)
2 = 41 - 60 Jahre	19 (14,6%)	11 (8,5%)	30 (23,1%)	21 (15,8%)	16 (12%)	37 (27,8%)
3 = ≥ 60 Jahre	36 (27,7%)	38 (29,2%)	74 (56,9%)	40 (30,1%)	28 (21,1%)	68 (51,1%)
Operationen mit einem/ mehreren der Probleme						
. Hüften	32 (24,6%)	23 (17,7%)	55 (42,3%)	30 (22,6%)	15 (11,3%)	45 (33,8%)
. Knie	4 (3,1%)	4 (3,1%)	8 (6,2%)	5 (3,8%)	6 (4,5%)	11 (8,3%)
. Fuss	3 (2,3%)	7 (5,4%)	10 (7,7%)	2 (1,5%)	8 (6%)	10 (7,5%)
. übrige (Rücken, Ellbogen)	4 (3,1%)	0	4 (3,1%)	1 (0,8%)	0	1 (0,8%)
. Total	43 (33,1%)	34 (26,2%)	77 (59,2%)	38 (28,6%)	29 (21,8%)	67 (50,4%)

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es handelt sich hier um eine offene klinische, prospektive und randomisierte Vergleichsstudie bezüglich Wirkungsunterschiede von Heparin einerseits und Heparin-Dihydergot andererseits, die vom Juli 1978 bis August 1979 an der Orthopädischen Klinik des Kantonsspitals Aarau durchgeführt wurde. Von 320 Teilnehmern konnten am Ende 264 Patienten ausgewertet werden, 132 in jeder Gruppe. Die Thromboembolie-Prophylaxe wurde schon vor der Operation eingeleitet und während 8 Tagen durchgeführt in teilweiser Ueberlappung mit Sintrom, mit dem dann in beiden Gruppen die Antikoagulation bis zur völligen Mobilisierung fortgesetzt wurde. Der einen Gruppe wurde 2 x 5'000 USP Heparin s.c. täglich verabreicht, der anderen Gruppe 2 x 5'000 I.E. Heparin + 2 x 0,5 mg Dihydergot s.c. täglich. Das Auftreten von tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien und Nebenwirkungen aller Art wurde in den Protokollblättern der Patienten festgehalten. 4 Wochen postoperativ fand eine Nachkontrolle statt (Verschicken von Kontrollblättern).

Im grossen und ganzen fanden sich in dieser Studie keine grossen Unterschiede in den Wirkungen und Nebenwirkungen von Heparin bzw. Heparin-Dihydergot. Die Resultate sind hier kurz aufgeführt:

	Heparin-Gruppe	Heparin-DHE-Gruppe
TVT	6,8%	7,6%
LE	3%	2,3%
Todesfälle	0	1,5%
Intraop. Blutverlust gross	4,5%	6,8%
Postop. Blutverlust mittel	13,6%	20,5%
gross	2,3%	2,3%
Wundhämatome	46,2%	62,9%
Hb-Abfall ($\bar{x}$) in g%	1,47	1,37
Lokale Hämatome (Einstichort)	24,2%	28,8%
Uebrige Nebenwirkungen	18,9%	33,3%

	Heparin-Gruppe	Heparin-DHE-Gruppe
"Positive Nebenwirkungen"		
(Dihydergot)		
Kreislaufprobleme	13,9%	12%
Darmstörungen	46,9%	31,6%
Miktionsstörungen	17,7%	13,5%

Damit lässt sich sagen, dass die Kombination Heparin-Dihydergot für gewisse Patientengruppen und Eingriffe gerechtfertigt sein dürfte, dass sie aber für unsere Patienten in der orthopädischen Abteilung des Kantonsspitals Aarau keine bedeutende Reduktion der thromboembolischen Komplikationen gebracht hat. Die Akten über dieses Thema dürften daher noch nicht geschlossen sein.

V. LITERATUR

1. J. Adolf, G. Buttermann, A. Weidenbach, F. Gmeineder: Optimierung der postoperativen Thromboseprophylaxe in der Gynäkologie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 38, 98-104, 1978

2. G. Buttermann, W. Theisinger, H. Oechsler: Untersuchungen über die postoperative Thromboembolieprophylaxe nach einem neuen medikamentösen Behandlungsprinzip. Dtsch Med Wschrift 41, 2065, 1975

3. G. Buttermann: Untersuchungen zur Prophylaxe postoperativer Thrombosen und Embolien. Habil. Schrift d. Techn. Universität München 1976

4. G. Buttermann: Heparin-Dihydergot das neue Konzept zur Thrombo-Embolie Prophylaxe in: Postoperative Thrombo-Embolie Prophylaxe (H.W. Pabst, G. Maurer, Hrsg), Schattauer, Stuttgart - New York, S. 75-93, 1977

5. G. Buttermann: Beeinflussung des postoperativen Thromboserisikos durch Heparin und Heparin-Dihydergot in: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe, S. 165-173, 1977

6. G. Buttermann, W. Theisinger, A. Weidenbach, R. Hartung, D. Welzel, H.W. Pabst: Quantitative Bewertung der postoperativen Thrombo-Embolie Prophylaxe; Vergleichende Untersuchungen über Thrombose und Emboliehäufigkeiten unter Acetylsalicylsäure, Dextran, Dihydreoergotamin, Heparin sowie der fixen Kombination von Heparin und DHE. Med. Klinik 72, 1624-1638, 1977

7. G. Beneke: Frequenz thromboembolischer Erkrankungen im Alter in: R. Marx, H.A. Thies: Alter und Blutgerinnung, Schattauer, Stuttgart - New York, 1970

8. H. Bockslaff, M. Barthels, E. Stolle, O. Frentz, Th. Wuppermann, G. Zech: Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogentest bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenksersatz, Münch. Med. Wschr. 116, 1397, 1974.

9. U.F. Gruber, M. Schnyder, R. von Aarburg: Thromboembolische Komplikationen in der Chirurgie des Bewegungsapparates. Orthopädie 6, 186, 1977

10. S. Haas, G. Blümel: Pharmakologische Aspekte zur Wirkung von Dihydergot auf den Darm. Med. Welt (Stuttgart) 29, 1982-1984, 1978

11. W.G.J. Hampson, F.C. Harris, H. Keith Lucas, P.H. Roberts, J.W. Mc. Call, P.C. Jackson, N.L. Powell, G.E. Staddon: Failure of low-dose heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement arthroplasty, Lancet ii, 795, 1974

12. Heparin-Dihydergot. Zur Prophylaxe postoperativer Thrombo-Embolien. Informationsschrift Sandoz Produkte (Schweiz) AG, 1979

13. H.G. Hillemans: Statistische Untersuchungen über die Häufigkeit der tödlichen Lungenembolien im Freiburger Obduktionsgut der Jahre 1911-1960. Arch. Kreisl. Forsch. 17, 309, 1951

14. J. Hirsh, Ontario: Epidemiologie der tiefen Venenthrombosen. Documenta Geigy, 1979

15. J. Jaenecke: Antikoagulation und Fibrinolyse Therapie. 2. Auflage 1976, Thieme Verlag

16. W. Jung, R. Fridrich, F. Duckert, U.F. Gruber: Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer tiefer Venenthrombosen. Schweiz. Med. Wschr. 105, 391-398, 1975

17. V.V. Kakkar: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet II, 45, 1975

18. V.V. Kakkar, J.D. Stammatakis, D. Lawrence, V.P. Ward: Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine in the prophylaxis of post-operative deep vein thrombosis in: Postoperative Thrombo-Embolie Prophylaxe, Schattauer 1977, Stuttgart - New York

19. W. Kapral: Zur Therapie der massiven Pulmonalembolie aus der Sicht des Regionalkrankenhauses. Chirurg 49, 325-330, 1978

20. K. Koppenhagen, H.G. Wenig, H. Ernst, L. Vogt: Der kleine Kreislauf bei Beschleunigung. Doppelnuclid Untersuchungen der Lungenperfusion in der Human Zentrifuge. Sandorama (Basel) Nr. 1, 6-8, 1978

21. K.A. Koppenhagen, Wiechmann, E. Frey, H.G. Wenig, H. Latka, H.V. Zühlke, E. Tank, J. Hardieck, H. Ernst, R. Häring: Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydergot in: Postoperative Thrombo-Embolie Prophylaxe 1977, Schattauer

22. S. Kunz, A. Drähne, R.C. Brief: Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie-Erfahrungen mit Heparin-DHE in der Gynäkologie, in: Postoperative Thrombo-Embolie Prophylaxe, Schattauer, 1977

23. L. Lange, M. Echt: Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka. Fortschr. der Medizin, 31, 1161, 1972

24. "Liquemin"-Roche, neue Möglichkeiten in der Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen, Informationsschrift Roche.

25. A. Mostbeck, H. Partsch: Umverteilung regionaler Blutvolumina durch Dihydroergotamin und Beinkompression. Med. Klin. 73, 801-806, 1978

26. Nelson, Lerner, Goldstein, Cagin: Heparin induced thrombocytopenia. Arch. intern. Med. 138, 548-552, 1978

27. J. Rem, F. Duckert, R. Fridrich, U.F. Gruber: Subcutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in der Allgemeinen Chirurgie und Urologie. Schweiz. Med. Wschrft.105, 827-835, 1975

28. H.P. Rieckert, Pauschiger: Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot. Aerztl. Forsch. 21, 1967

29. M. Schnyder, U.F. Gruber: Prophylaxe postoperativer tiefer Venenthrombosen in der elektiven Hüftchirurgie. Akt. Traumatologica Band 7, 275-280, 1977

30. T.H. Schöndorf, D. Hey: Wirksamkeit von subcutan verabreichtem Heparin zur Thromboseprophylaxe bei grossen Hüftgelenkseingriffen. Dtsch. Med. Wschr. 100, 2014, 1975

31. J.D. Stammatakis, S. Sagar, F.H. Maffei, D. Lawrence, V.V. Kakkar: Femoral vein thrombosis and total hip replacement. Lancet i, 1151, 1976 und 668, 1976

32. S. Sagar: Efficacy of low-dose heparin in Prevention of Extensive Deep-vein Thrombosis in Patients undergoing Total-Hip Replacement. Lancet I, 1151, 1976 (29. Mai)

33. P. Stutz, U.F. Gruber: Einfluss verschiedener medikamentöser Prophylaxeformen auf die Lokalisation von tiefen Venenthrombosen. Schweiz. Rundschau Medizin (PRAXIS) 67, 1355, 1978

34. W. Theisinger, F. Schamburger, St. v. Sommoggy, M. Bink, G. Blümel: Postoperative Darmatonie und ihre Beeinflussung mit Dihydergot. Med. Welt (Stuttgart) 29, 1988-1990, 1978

35. Therapeutische Umschau 34, 325-383, 1977 (Heft 5)

36. H. Tscherne, K. Westermann, O. Trentz, P. Pretschner, J. Mellmann: Thromboembolische Komplikationen und ihre Prophylaxe beim Hüftgelenksersatz. Unfallheilkunde 81, 178-187, 1978

37. H.H. Wellhörner: Allgemeine und Systematische Pharmakologie und Toxikologie, 2. Auflage 1976, Heidelberger Taschenbücher

38. R. Wiesmeier, St. v. Sommoggy, W. Heinkelmann, M. Birk, G. Blümel: Zur Wirkung von Dihydergot auf die postoperative Darmatonie. Med. Welt (Stuttgart) 29, 1984-1987, 1978

CURRICULUM VITAE

Geboren am 8. August 1950 in Schaffhausen als erstes von drei Kindern, des Herzig Elias und der Elisabeth geb. Tischhauser. Frühe Kindheit in Schaffhausen, später in Münchwilen AG. Erste Schuljahre in Laufenburg. Bezirksschule Aarau 1962-1966. Kantonsschule Aarau 1966-1969. Abschluss im Herbst 1969 mit der Matura Typus C. Studium der Medizin an der Universität Basel von 1969-1976. Sommer 1976 Staatsexamen in Basel. Kurz danach Heirat mit Dora Grau, von Kerzers. Geburt von bisher 2 Mädchen, Daniela 1977 und Martina 1979. Erste Stelle in der Aargauischen Höhenklinik Barmelweid (Dres. Keller und Bohn) von Januar 1977 bis September 1977. Oktober 1977 bis März 1979 Orthopädische Klinik, Kantonsspital Aarau (Chefarzt: Dr. A. Merki). April 1979 - April 1980: Kinderklinik Kantonsspital Aarau (Prof. Dr. med. E. Gugler). Seither an der Chirurgischen Klinik Kantonsspital Aarau (Prof. Dr. med. Deucher) angestellt.